

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 41/00, 51/08	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/10422 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. April 1996 (11.04.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01337 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. September 1995 (26.09.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 35 087.2 30. September 1994 (30.09.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SINN, Hansjörg [DE/DE]; Ahornweg 10, D-69118 Wiesloch (DE). SCHRENK, Hans- Hermann [DE/DE]; Mittelgasse, D-67278 Zeiskam (DE). MAIER-BORST, Wolfgang [DE/DE]; Schlüsselweg 9, D- 69221 Dossenheim (DE). STEHLE, Gerd [DE/DE]; Kas- seler Strasse 8, D-68305 Mannheim (DE). WUNDER, An- dreas [DE/DE]; Beethovenstrasse 8, D-69214 Eppelheim (DE). HOFF-BIEDERBECK, Dirk [DE/DE]; Riedsaum- strasse 23, D-6703 Ludwigshafen (DE). HEENE, Dieter, Ludwig [DE/DE]; Gebrüder-Grimm-Strasse 5, D-68259 Mannheim (DE).		(74) Anwalt: HUBER, Bernard; Müller-Boré & Partner, Grafinger Strasse 2, D-81671 München (DE). (81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>
(54) Title: CONJUGATE FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASES (54) Bezeichnung: KONJUGAT ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN (57) Abstract A conjugate that comprises an active substance, a linker and a vehicle is used to prepare a medicament for treating and/or diagnosing inflammatory diseases. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Konjugats, umfassend einen Wirkstoff, einen Linker und einen Träger, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

"Konjugat zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen"

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Konjugaten, umfassend einen Wirkstoff, einen Linker und einen Träger, zur Behandlung und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen.

5 Zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie Infektions- und/oder Autoimmun- und/oder Hauterkrankungen, werden bisher Arzneimittel verwendet, die in sehr hohen Dosen verabreicht werden müssen. Dies stellt eine große Belastung für die Leber dar. Desweiteren reichern sich diese Arzneimittel in vielen Geweben an, was eine weitere Belastung für den Körper darstellt.

10

Aus DE-A 39 12 792 und DE-A-40 17 439 sind Konjugate vorstehender Art bekannt, die zur Therapie und/oder Diagnose von Tumoren verwendet werden können.

15

Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, daß sich diese Konjugate auch zur Behandlung und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen, wie Infektions- und/oder Autoimmun- und/oder Hauterkrankungen und/oder entzündlichen Neovaskularisationen, z.B. in der Hornhaut des Auges, eignen, ohne die Nachteile der bisher hierfür verwendeten Arzneimittel zu haben.

20

Erfindungsgemäß werden somit vorstehende Konjugate zur Behandlung und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen, wie Infektions- und/oder Autoimmun- und /oder Hauterkrankungen, wie Psoriasis, und/oder entzündlichen Neovaskularisationen, z.B. in der Hornhaut des Auges, verwendet.

25

Der Ausdruck "Wirkstoff" umfaßt Verbindungen jeglicher Art, die zur Therapie

und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere Infektions- und/oder Autoimmun- und/oder Hauterkrankungen und/oder entzündlicher Neovaskularisationen verwendet werden können. Beispiele vorstehender Verbindungen sind radioaktiv markierte aromatische Verbindungen, photodynamisch-aktive Verbindungen und Chemotherapeutika. Beispiele photodynamisch-aktiver Verbindungen sind Porphyrin-Derivate, wie Tetracarboxyphenylporphyrin (TCPP) und Tetrahydroxyphenylporphyrin (THOPP), Chlorine und Bakteriochlorine. Beispiele der Chemotherapeutika sind Zytostatika und Antibiotika. Vertreter dieser sind z.B. Doxorubicin, Daunorubicin, Tetracyclin und Derivate davon sowie Antimetaboliten, wie Methotrexat. Vorstehende photodynamisch-aktive Verbindungen und Chemotherapeutika können auch markiert sein, z.B. mit einer radioaktiven Substanz, wie Jod. Desweiteren können von vorstehenden Verbindungen nicht nur eine einzelne, sondern auch mehrere in einem erfindungsgemäß verwendeten Konjugat vorliegen.

Der Ausdruck "Linker" umfaßt Verbindungen jeglicher Art, die zur Verknüpfung von zwei Komponenten des Konjugats, insbesondere von Protein und Wirkstoff, geeignet sind. Beispiele solcher Linker sind Cyanurchlorid und Derivate davon, die als Edukte zur Bildung des Konjugats eingesetzt werden. Ein Linker kann ferner bereits ein Teil des Wirkstoffs sein, so daß kein weiterer Linker in das Konjugat eingebracht werden muß. Ein Beispiel hierfür ist in Fig. 2 angegeben.

Der Ausdruck "Träger" umfaßt Verbindungen jeglicher Art, die zur Anreicherung des Konjugats in einem von einer vorstehenden Krankheit geschädigten Gewebe geeignet sind. Beispiele solcher sind nicht als körperfremd angesehene Proteine und Polyethylenglykole (PEG). Erstere sind Proteine mit einem Molekulargewicht von bis zu 100 000 Dalton, insbesondere 30 000 bis 100 000 Dalton. Vorzugsweise ist es Albumin, besonders bevorzugt in nativer Form, und Transferrin. Es können auch Proteinfragmente verwendet werden. Beispiele von Polyethylenglykolen sind solche mit einem Polymerisationsgrad n von 5 bis 250. Vorzugsweise sind die Polyethylenglykole an der endständigen Hydroxylgruppe mit einer C_1 - C_{12} -Alkylgruppe, insbesondere Methylgruppe, verestert oder verethert. Ein mit

- 3 -

einer Methylgruppe verethertes PEG wird als Methoxypolyethylenglykol (MPEG) bezeichnet.

5 In den Konjugaten können mehrere Polyethylenglykole vorliegen, die gleich oder verschieden sein können. Auch können ein oder mehrere Polyethylenglykole und ein Protein im Konjugat vorliegen.

10 Ein erfindungsgemäß verwendetes Konjugat kann auch einen Polyalkohol enthalten. Ein solcher kann vorzugsweise an den Wirkstoff gebunden sein. Der Ausdruck "Polyalkohol" umfaßt Atomgruppen jeglicher Art, die mindestens eine OH-Gruppe aufweisen und nicht als körperfremd angesehen werden. Die als Wirkstoff verwendeten Verbindungen können auch einen Polyalkohol im Molekül tragen. Es muß dann kein weiterer Polyalkohol mehr in das Konjugat eingebracht werden.

15

Beispiele des Polyalkohols weisen folgende Struktur auf:



20

in der R^1 CHOH , CH_2 , $\text{C}=\text{O}$ oder CH_2NH ist und n mindestens 1, vorzugsweise 1 bis 10 und am bevorzugtesten 3 bis 6 ist. Ein Beispiel eines solchen Polyalkohols ist ein Glucamin-Rest oder ein Derivat davon.

25

Weiterhin kann der Polyalkohol ein Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Rest oder ein Derivat davon sein.

Bevorzugt verwendete Konjugate sind in den Figuren 1 bis 3 und im Beispiel angegeben.

30

Bezüglich weiterer Offenbarung der erfindungsgemäß verwendeten Konjugate wird auf die vorstehend genannten DE-A 39 12 792 und DE-A 40 17 439

ausdrücklich verwiesen.

Desweiteren können erfindungsgemäß verwendete Konjugate nach üblicher Verfahren hergestellt werden, durch die der Wirkstoff, der Linker, das Protein und ggf. der Polyalkohol miteinander verbunden werden. Beispielfhaft wird hierzu auf die Herstellung der Konjugate der Figuren 1 bis 3 verwiesen.

Erfindungsgemäß verwendete Konjugate zeichnen sich durch eine erhöhte Halbwertszeit im Organismus aus, die zum Teil durch die geringe Ausscheidung bewirkt wird. Weiterhin reichern sich die Konjugate in Gewebe an, das vor entzündlichen Erkrankungen, wie Infektions- und/oder Autoimmun- und/oder Hauterkrankungen und/oder entzündlichen Neovaskularisationen, geschädigt ist. Somit sind sie zur Therapie und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen, wie Infektions- und/oder Autoimmun- und/oder Hauterkrankungen und/oder entzündlichen Neovaskularisationen, bestens geeignet.

Kurze Beschreibung der Zeichnung:

Figur 1: zeigt die Anbindung von radioaktiv markiertem Tyramin-N-1'-Desoxysorbitol (TDS) über Cyanurchlorid an Albumin.

Figur 2: zeigt die Anbindung von Tetracarboxyphenylporphyrin (TCPP) an Albumin,

Figur 3: zeigt die Anbindung von Tetrahydroxyphenylporphyrin (THOPP) über Cyanurchlorid an Methoxypolyethylenglykol (MPEG) und

Figur 4: zeigt die Anreicherung von Konjugaten in entzündlichem Gewebe.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

- 5 -

Beispiel: Anreicherung von Konjugaten in entzündlichem Gewebe

In Ratten wurde durch Injektion von 2 ml Sephadexkügelchen (Sephadex G-200 Sigma Chemicals) eine Entzündung am linken Hinterbein ausgelöst. Anschließend wurde jeweils ein nachstehendes Konjugat einer Ratte verabreicht. Als Konjugate wurden verwendet:

TDS-CMPEG	(CMPEG: Cyanurchlorid-aktiviertes MPEG (n = 110)),
THOPP-CMPEG	(vgl. Fig. 3),
TDS-THOPP-CMPEG	(Konjugat, bei dem an THOPP sowohl CMPEG (n = 110) als auch TDS gebunden ist),
TDS-Albumin	(vgl. Fig. 1),
TCPP-Albumin	(vgl. Fig. 2) oder
TDS-TCPP-Albumin	(Konjugat, bei dem an Albumin sowohl TDS über Cyanurchlorid als auch TCPP gebunden ist).

Als Kontrolle wurde Ratten statt der Sephadexkügelchen 2 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert und danach eines der vorstehenden Konjugate appliziert.

Die Anreicherung der Konjugate wurde über 72 Stunden szintigraphisch in üblicher Weise dokumentiert.

Wie aus Fig. 4 zu ersehen ist, reichern sich die Konjugate im Vergleich zur Kontrolle in entzündlichem Gewebe an.

"Konjugat zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen"

Patentansprüche

1. Verwendung eines Konjugates, umfassend einen Wirkstoff, einen Linker und einen Träger, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Diagnose von entzündlichen Erkrankungen.
- 5 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff eine radioaktiv markierte aromatische Verbindung, eine photodynamisch-aktive Verbindung und/oder ein Chemotherapeutikum ist.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Träger ein nicht als körperfremd angesehenes Protein und/oder ein Polyethylenglykol ist.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei das Protein Albumin ist.
- 15 5. Verwendung nach Anspruch 3, wobei das Polyethylenglykol Methoxypolyethylenglykol ist.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, wobei das Konjugat einen Polyalkohol aufweist.
- 20 7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei der Polyalkohol folgende Struktur aufweist:

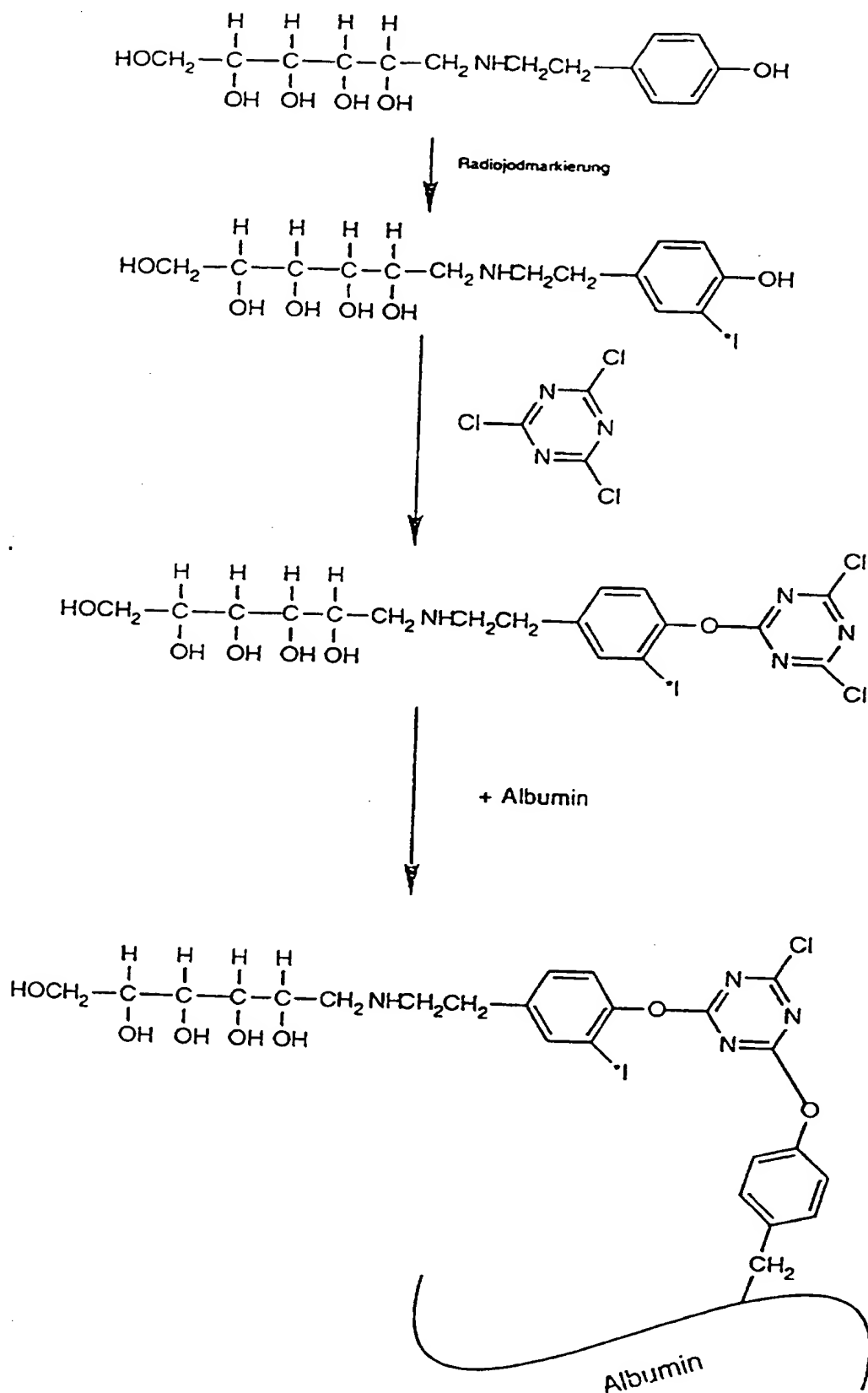


in der R^1 CHOH , CH_2 , $\text{C}=\text{O}$ oder CH_2NH und

- 7 -

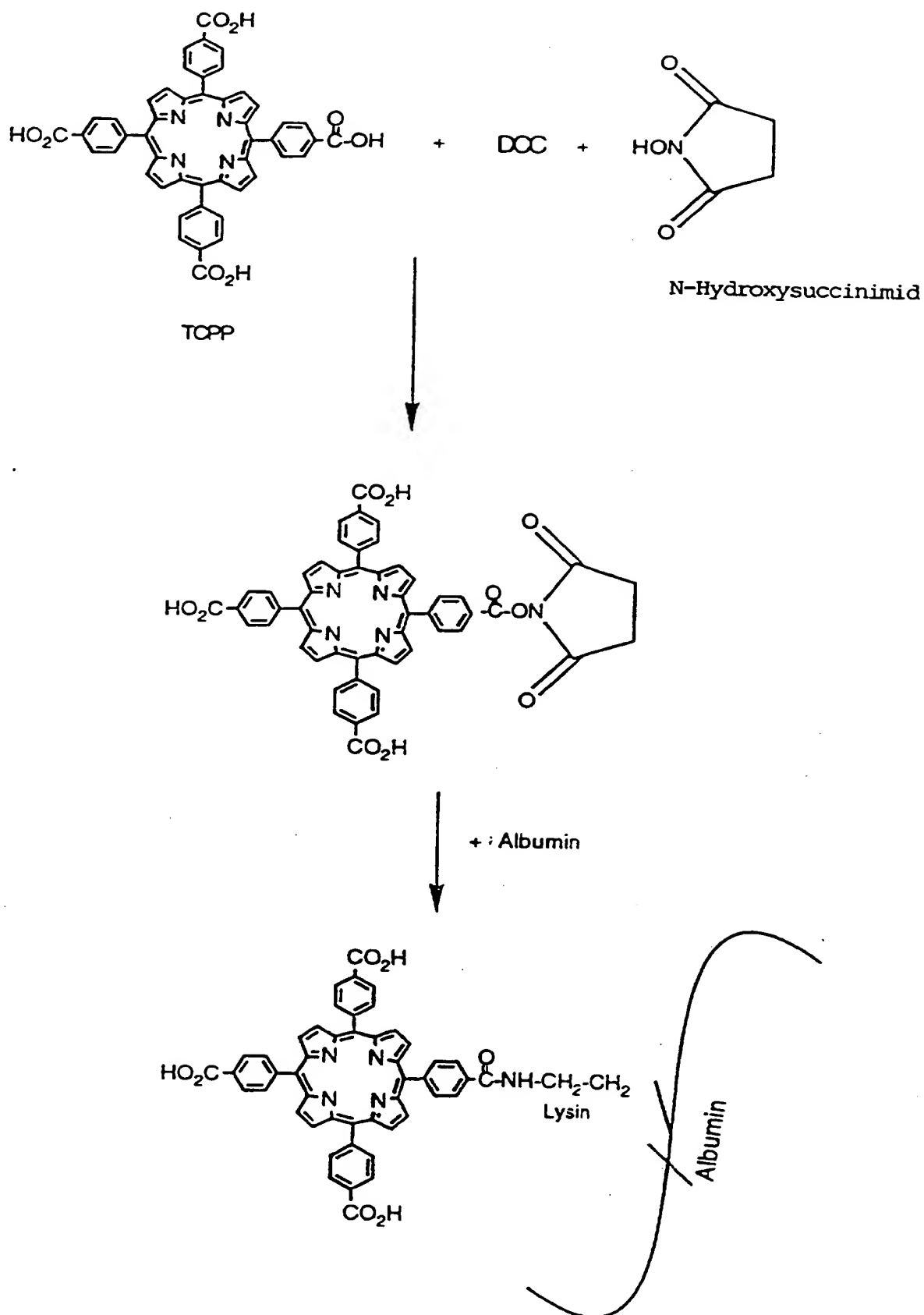
n mindestens 1 ist.

- 5 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die entzündliche Erkrankung eine Infektions- und/oder Autoimmun- und/oder Hauterkrankung und/oder entzündliche Neovaskularisation ist.

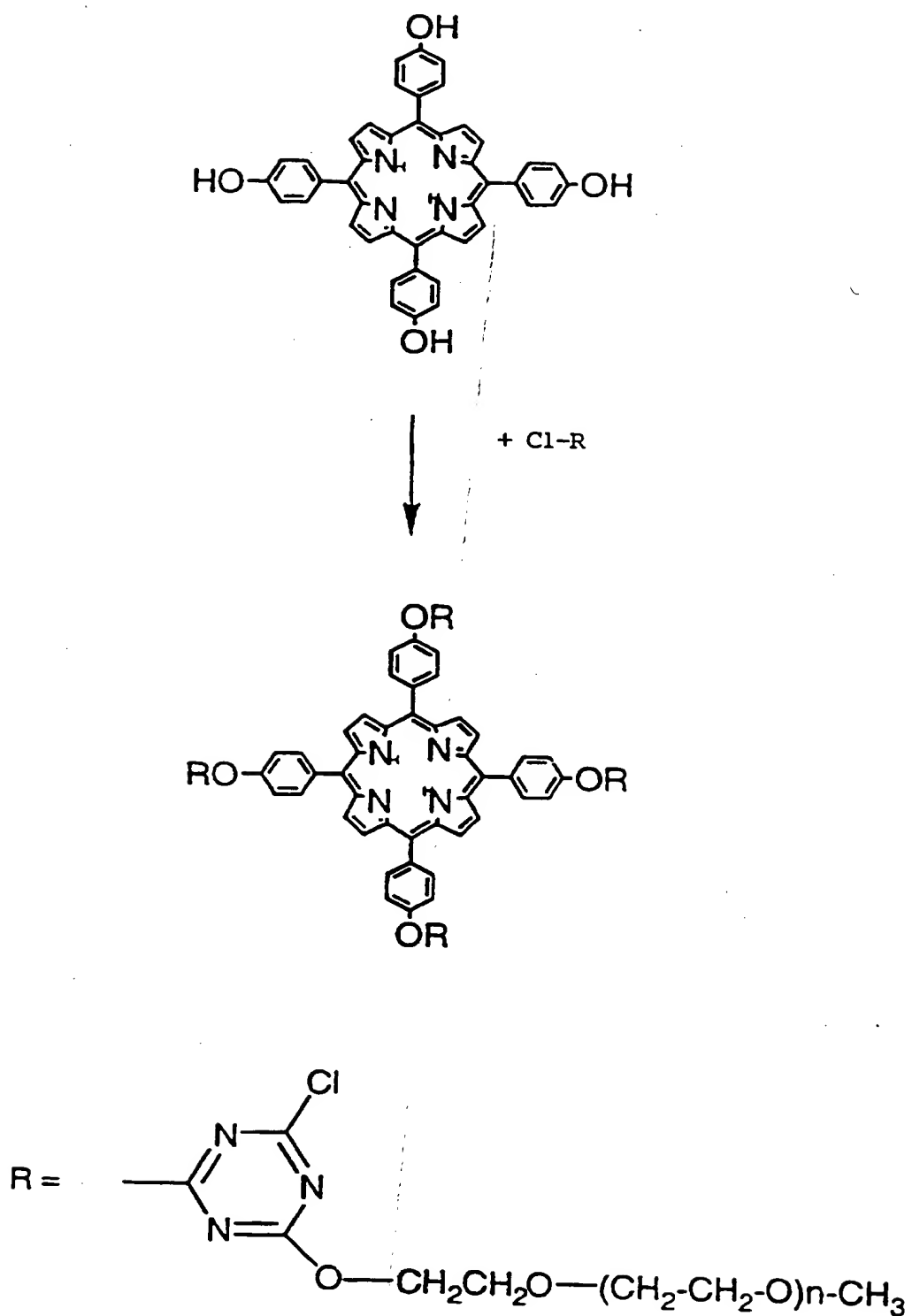


Figur 1: Anbindung von radioaktiv markiertem Tyramin-N-1'-Desoxysorbitol über Cyanurchlorid an Albumin.

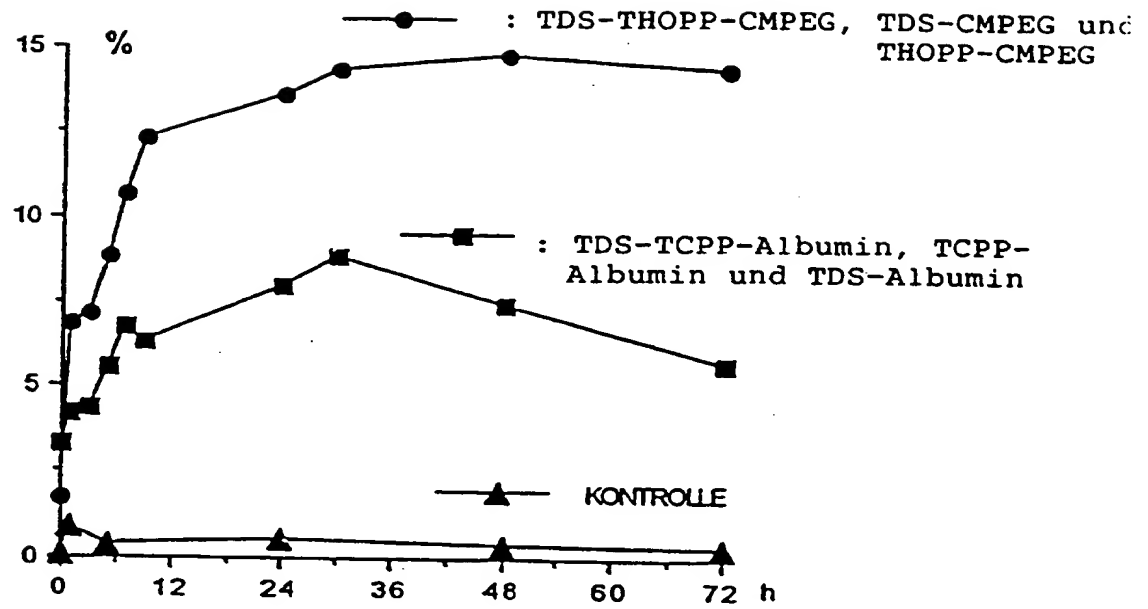
2/4



Figur 2: Anbindung von Tetracarboxyphenylporphyrin an Albumin.



Figur 3: Anbindung von Tetrahydroxyphenylporphyrin über Cyanurchlorid an Methoxypolyethylenglykol ($n = 110$, Molekulargewicht ca. 5000 Dalton)



Figur 4: Anreicherung von Konjugaten in entzündlichem Gewebe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/DE 95/01337A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K41/00 A61K51/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 398 024 (HOECHST AG) 22 November 1990 cited in the application see claims; examples & DE,A,398 024 22 November 1990 ---	1-8
X	US,A,4 466 951 (PITTMAN RAY C) 21 August 1984 see column 4, line 27 - line 41 see column 3, line 29 - line 40; claims --- -/--	1-4,8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 1996

Date of mailing of the international search report

20. 02 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/01337

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 263, no. 28, 5 October 1988 MD US, pages 14122-14127, JANET L. MAXWELL ET AL. 'INULIN-125I-TYRAMINE, AN IMPROVED RESIDUALIZING LABEL FOR STUDIES ON SITES OF CATABOLISM OF CIRCULATING PROTEINS.' see figure 1 ---	1-4,8
X	DE,A,40 17 439 (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 5 December 1991 cited in the application see claims 1,5-8; example 2 ---	1-3,5-8
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=119:198674, HAMBLIN, M. R. ET AL 'Conjugates between proteins and fluorescent dyes as potential photosensitizers' see abstract & INT. CONGR. SER. - EXCERPTA MED. (1992), 1011(PHOTODYNAMIC THERAPY AND BIOMEDICAL LASERS), 169-73 CODEN: EXMDA4;ISSN: 0531-5131, 1992 ---	1-4,8
X	WO,A,93 03035 (MEIJI MILK PROD CO LTD) 18 February 1993 *abstract* ---	1-8
X	BE,A,882 541 (PATHOLOGIE CELLULAIRE & MOLECU) 16 July 1980 see claims ---	1
X	EXPERIENTIA (1967), 23(11), 949-50 CODEN: EXPEAM, 1967 WINKELMAN, JAMES W. 'Metabolic studies on the accumulation of tetraphenylporphinesulfonate in tumors' see page 949, column 1, paragraph 2 -----	1-4,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/DE 95/01337

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0398024	22-11-90	DE-A- 3912792 ES-T- 2054137 JP-A- 3034999 US-A- 5308604	25-10-90 01-08-94 14-02-91 03-05-94
US-A-4466951	21-08-84	NONE	
DE-A-4017439	05-12-91	DE-A- 4139715 AT-T- 115864 DE-D- 59103985 WO-A- 9118630 EP-A- 0485563 ES-T- 2068587 JP-T- 5501885 WO-A- 9310743 EP-A- 0569583 JP-T- 6509117	03-06-93 15-01-95 02-02-95 12-12-91 20-05-92 16-04-95 08-04-93 10-06-93 18-11-93 13-10-94
WO-A-9303035	18-02-93	AU-B- 663106 AU-B- 2390392 CA-A- 2113837 EP-A- 0601183	28-09-95 02-03-93 18-02-93 15-06-94
BE-A-882541	16-07-80	EP-A, B 0037388 JP-C- 1724800 JP-B- 4009771 JP-A- 57018624 US-A- 4376765	07-10-81 24-12-92 21-02-92 30-01-82 15-03-83

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K41/00 A61K51/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 398 024 (HOECHST AG) 22.November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele & DE,A,398 024 22.November 1990 ---	1-8
X	US,A,4 466 951 (PITTMAN RAY C) 21.August 1984 siehe Spalte 4, Zeile 27 - Zeile 41 siehe Spalte 3, Zeile 29 - Zeile 40; Ansprüche --- -/--	1-4,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Februar 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20. 02. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 263, Nr. 28, 5.Oktober 1988 MD US, Seiten 14122-14127, JANET L. MAXWELL ET AL. 'INULIN-125I-TYRAMINE, AN IMPROVED RESIDUALIZING LABEL FOR STUDIES ON SITES OF CATABOLISM OF CIRCULATING PROTEINS.' siehe Abbildung 1 ---	1-4,8
X	DE,A,40 17 439 (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 5.Dezember 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,5-8; Beispiel 2 ---	1-3,5-8
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=119:198674, HAMBLIN, M. R. ET AL 'Conjugates between proteins and fluorescent dyes as potential photosensitizers' siehe Zusammenfassung & INT. CONGR. SER. - EXCERPTA MED. (1992), 1011(PHOTODYNAMIC THERAPY AND BIOMEDICAL LASERS), 169-73 CODEN: EXMDA4;ISSN: 0531-5131, 1992 ---	1-4,8
X	WO,A,93 03035 (MEIJI MILK PROD CO LTD) 18.Februar 1993 *abstract* ---	1-8
X	BE,A,882 541 (PATHOLOGIE CELLULAIRE & MOLECU) 16.Juli 1980 siehe Ansprüche ---	1
X	EXPERIENTIA (1967), 23(11), 949-50 CODEN: EXPEAM, 1967 WINKELMAN, JAMES W. 'Metabolic studies on the accumulation of tetraphenylporphinesulfonate in tumors' siehe Seite 949, Spalte 1, Absatz 2 -----	1-4,8

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-8
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
please see enclosed sheet!
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Incomplete Search Or Meaningful Search Not Possible

2. In view of the large number of compounds, which are designed by the general formulas of the compounds to be used, the search had to be restricted for economic reasons.

The search was limited to the compounds for which pharmacological data was given and/or the compounds mentioned in the claims or the examples (see Guidelines, Part B, Chapter III, paragraph 3.6)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/01337

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0398024	22-11-90	DE-A- 3912792	25-10-90
		ES-T- 2054137	01-08-94
		JP-A- 3034999	14-02-91
		US-A- 5308604	03-05-94
US-A-4466951	21-08-84	KEINE	
DE-A-4017439	05-12-91	DE-A- 4139715	03-06-93
		AT-T- 115864	15-01-95
		DE-D- 59103985	02-02-95
		WO-A- 9118630	12-12-91
		EP-A- 0485563	20-05-92
		ES-T- 2068587	16-04-95
		JP-T- 5501885	08-04-93
		WO-A- 9310743	10-06-93
		EP-A- 0569583	18-11-93
		JP-T- 6509117	13-10-94
WO-A-9303035	18-02-93	AU-B- 663106	28-09-95
		AU-B- 2390392	02-03-93
		CA-A- 2113837	18-02-93
		EP-A- 0601183	15-06-94
BE-A-882541	16-07-80	EP-A, B 0037388	07-10-81
		JP-C- 1724800	24-12-92
		JP-B- 4009771	21-02-92
		JP-A- 57018624	30-01-82
		US-A- 4376765	15-03-83